

L'APOE I LA SEVA RELACIÓ AMB L'ALZHEIMER

Marta Tiana Muñoz — marta_tiana@hotmail.com — Grau en Bioquímica
Universitat Autònoma de Barcelona — Facultat de Biociències

INTRODUCCIÓ

L'Alzheimer és la major causa de demència en persones d'edat avançada. Clínicament es caracteritza per una disminució progressiva de la memòria, de la funció executòria i d'altres àrees importants per la funció cognitiva. (Figura 1).

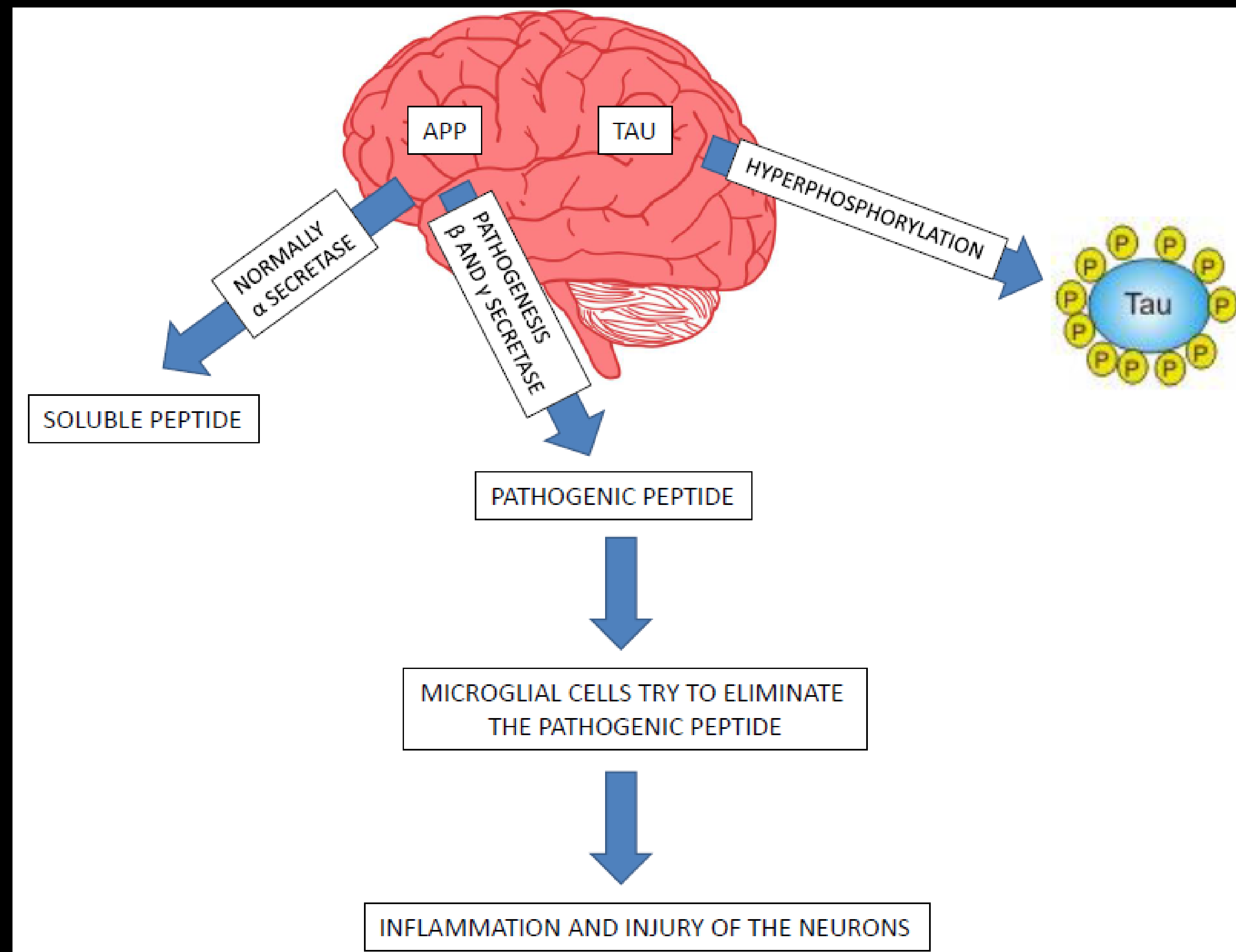


Figura 1. Patogènesi de l'Alzheimer. (Basada en Jiang, Q. et al. Neuron 58: 681 (2008)).

RELACIÓ ENTRE L'ALZHEIMER I L'APOE

Hi ha varis gens aparentment relacionats amb la malaltia però l'únic factor de risc genètic fortament confirmat és l'apolipoproteïna E (APOE). El gen de l'APOE humà conté molts SNPs (Single-Nucleotide Polymorphisms). Els tres SNPs més comuns generen tres isoformes de l'apoE: l'apoE2, l'apoE3 i l'apoE4 (Figura 2).

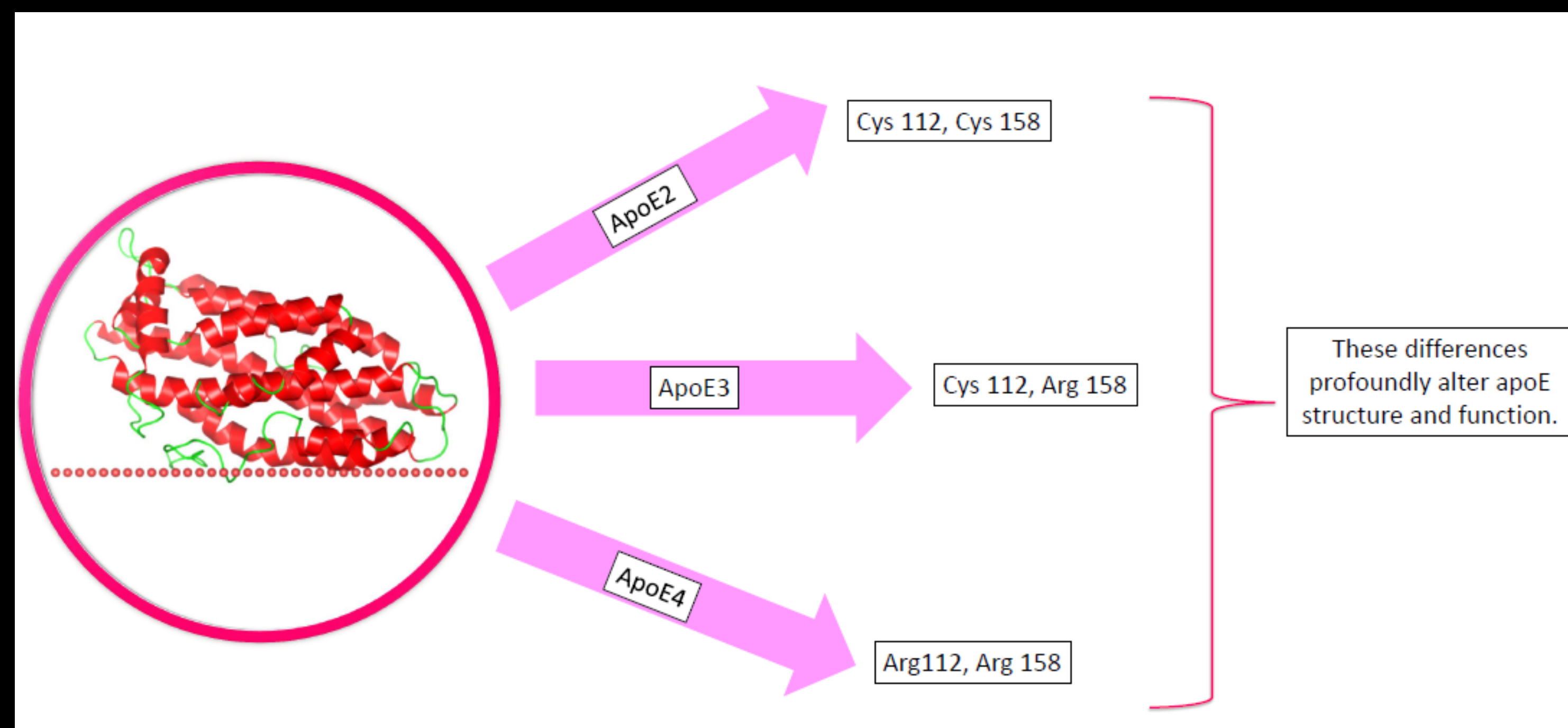


Figura 2. Diferents isoformes de l'apoE. (Basada en Mahley, R. et al. Journal of Lipid Research 51: 183 (2009)).

S'han proposat diferents mecanismes per tal d'entendre els diferents efectes que tenen les isoformes de l'apoE en la patogènesi de l'Alzheimer. Es creu que l'al·lel ε4 és un factor de risc mentre que l'al·lel ε2 té un efecte protectiu (Figura 3).

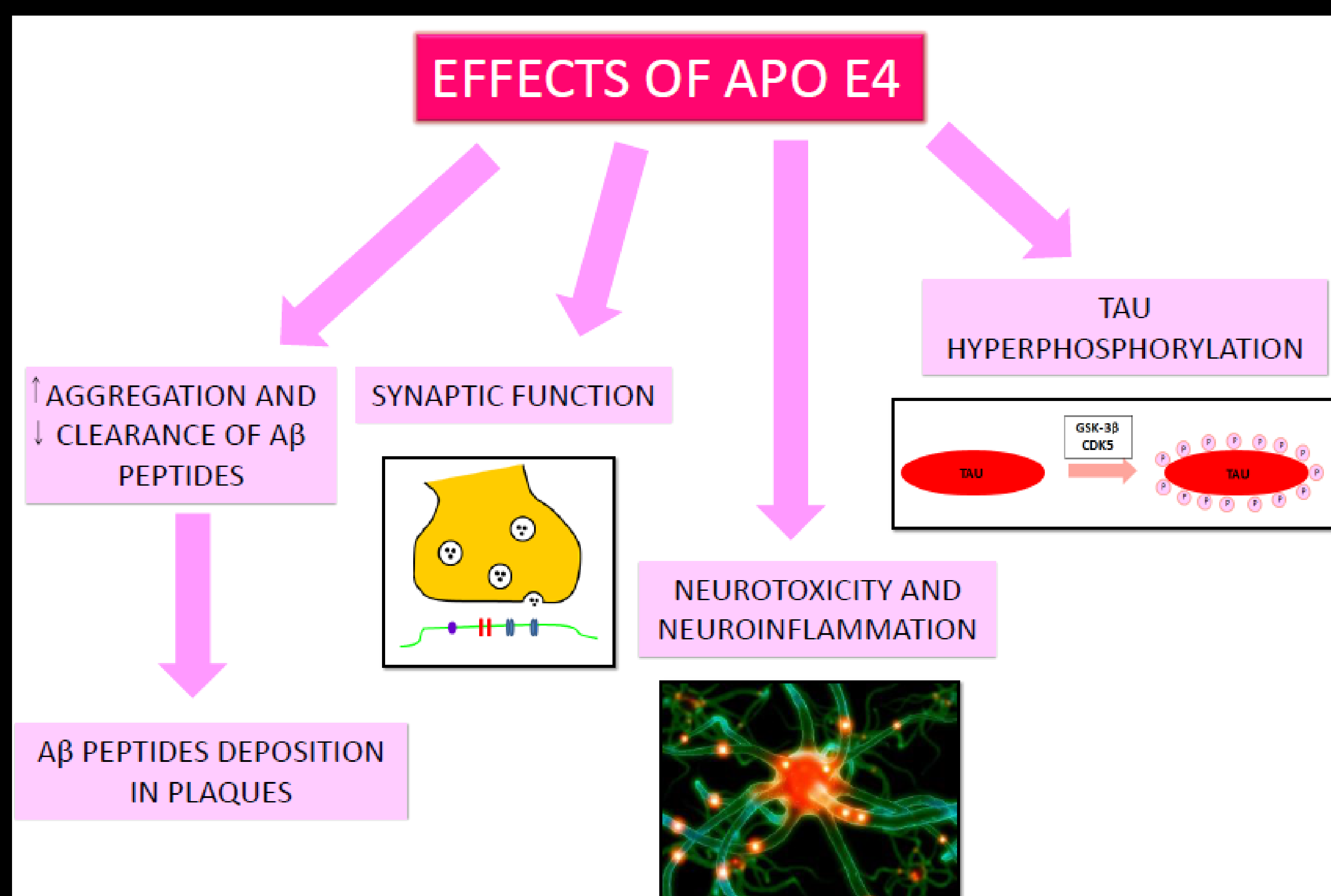


Figura 3. Efectes de l'apoE4. (Basada en Kim, J. et al. Neuron 63: 287 (2009)).

Hi ha evidències de que l'apoE altera tant el transport com el metabolisme dels pèptids Aβ al cervell. L'apoE primerament és formada pels astròcits i per la microglia i seguidament se li incorporen lípids gràcies a l'ABCA1 per formar partícules lipoproteïques. A l'espai extracel·lular, les apoE amb lípids s'uneixen a Aβ solubles en un patró dependent de les isoformes (E2 > E3 > E4) i influeixen en la formació de les plaques amiloides del parènquima i en el transport dels Aβ pel sistema nerviós central. L'apoE és endocitada per diferents tipus cel·lulars dins del cervell per mitjà de diferents membres de la família de receptors LDL incloent LDLR i LRP1. Més enllà, l'apoE també està relacionada directament amb la degradació dels pèptids Aβ dins de les cèl·lules de la microglia i en l'habilitat dels astròcits per eliminar els dipòsits d'Aβ (Figura 4).

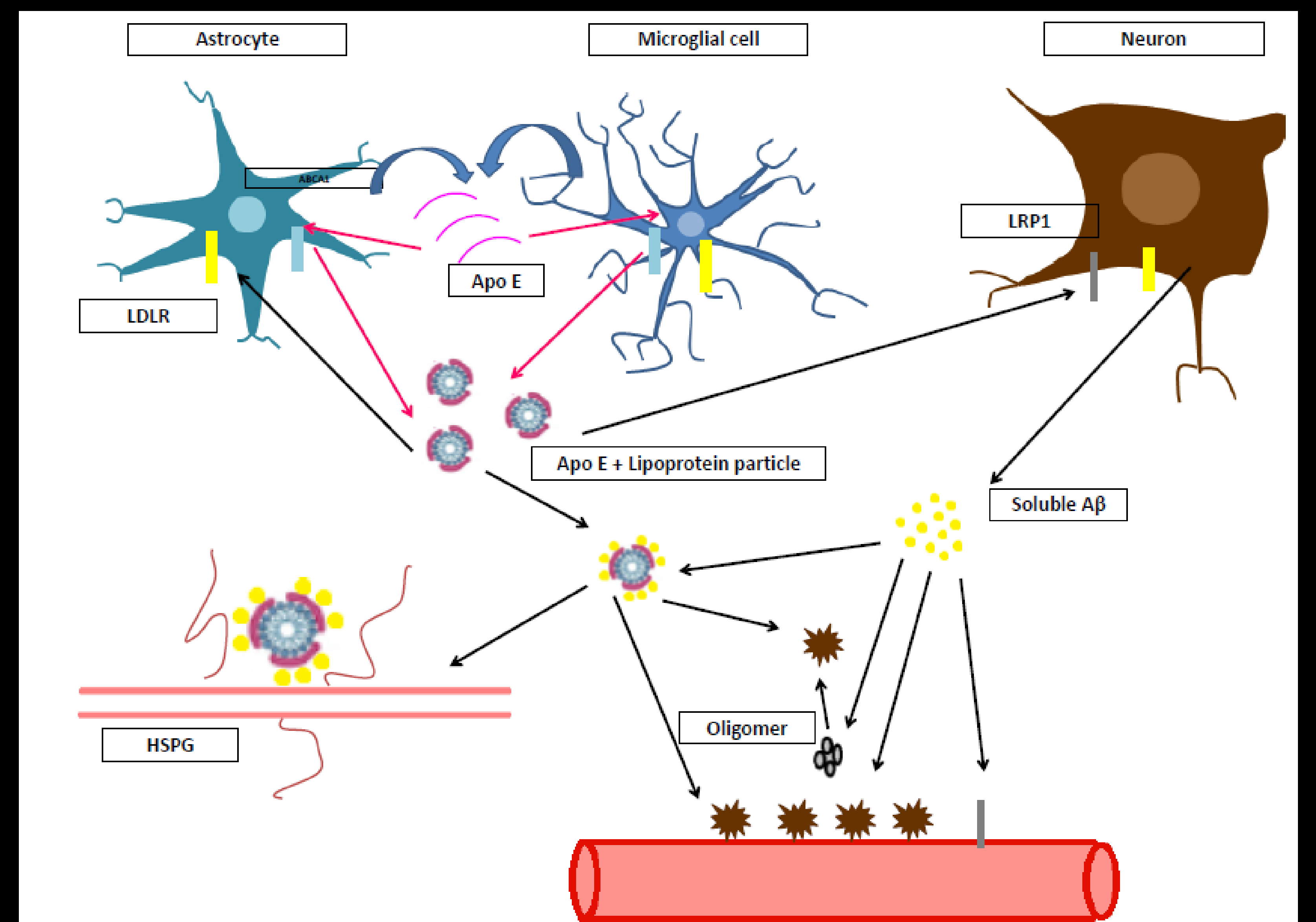


Figura 4. Efectes de l'apoE en el metabolisme i en la deposició dels pèptids Aβ. (Basada en Holtzman, D. Cold Spring Harb Perspect Med (2012)).

EFFECTE DE LES DIFERENTS ISOFORMES EN LA CÀRREGA DELS PÈPTIDS Aβ.

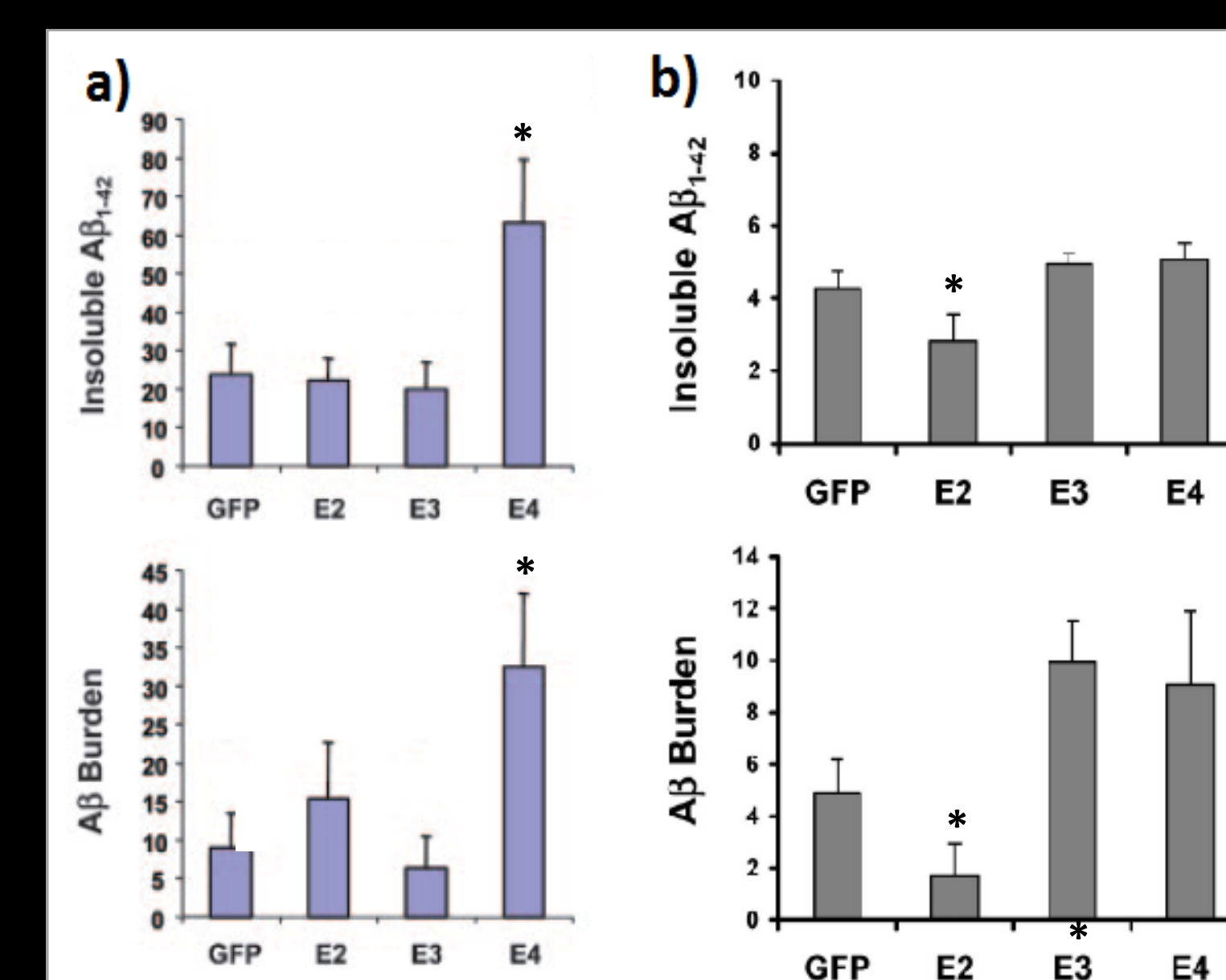


Figura 5. a) Resultats de l'administració de les diferents formes d'apoE en ratolins sense apoE endògena. b) Resultats post administració en ratolins amb apoE endògena. (* canvis estadísticament significatius respecte GFP.). (Dodart, J. et al. PNAS 102: 1211 (2005)).

TERÀPIES RELACIONADES AMB L'APOE.

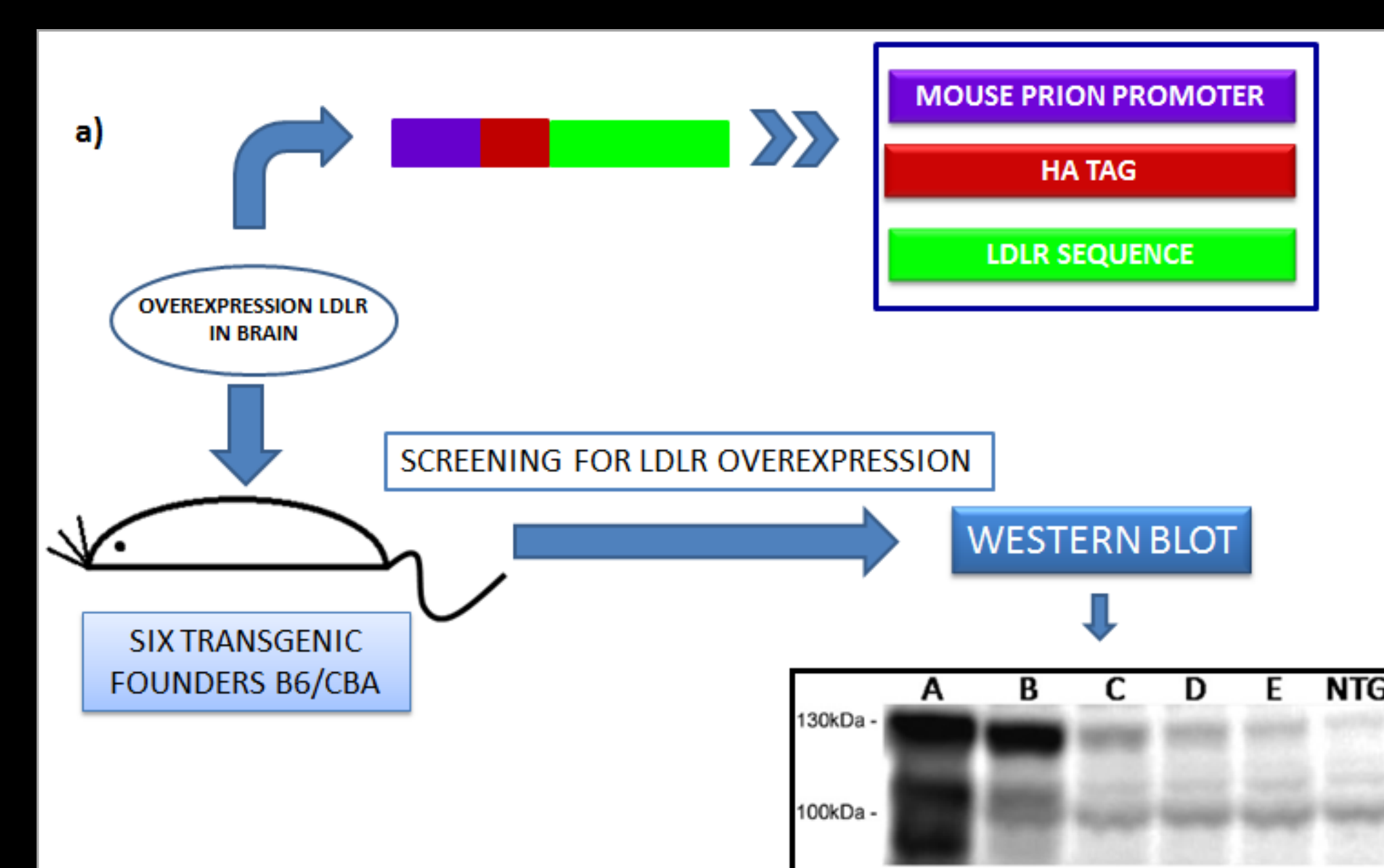


Figura 6. Esquema general de l'assaig de sobreexpressió del LDLR. (Kim, J. et al. Neuron 64: 632 (2009)).

Els resultats de l'experiment suggereixen fortament que els LDLR augmenten l'eliminació dels pèptids amiloides del cervell, sent així una important via per modular el metabolisme dels pèptids Aβ. En general, els resultats suggereixen que el LDLR pot ser una diana terapèutica alternativa per la malaltia de l'Alzheimer.

En aquest estudi s'ha hipotetitzat que la sobreexpressió del LDLR en el cervell, podria disminuir els nivells d'apoE al cervell i conseqüentment, disminuir la deposició de pèptids amiloides (Figura 6).